

M I S E A U P O I N T

orphanet

www.orpha.net

Syndrome d'Ondine

ou hypoventilation alvéolaire centrale congénitale

Cette maladie génétique rare, due à une altération du contrôle nerveux autonome de la respiration, voit son pronostic s'améliorer, et un nombre croissant de sujets atteints devenir adultes.

Ha Trang*

Le syndrome d'Ondine (ou hypoventilation alvéolaire centrale congénitale) est une maladie congénitale caractérisée par une sévère atteinte centrale du contrôle nerveux autonome de la respiration.¹ Nommée en référence à la nymphe Ondine de la mythologie grecque, cette maladie rare, dont l'incidence est de 1 pour 200 000 naissances vivantes,² est en rapport avec une mutation hétérozygote du gène *PHOX-2B*.^{3,4}

DIAGNOSTIC EN PÉRIODE NÉONATALE

Dans la grande majorité des cas, la maladie se révèle à la naissance.^{5,6} La notion d'hydramnios pendant la grossesse est parfois retrouvée. Les symptômes révélateurs à type de malaises, d'apnées, ou de désaturations profondes avec bradycardies ne sont pas spécifiques. La répétition d'épisodes souvent sévères conduit le nouveau-né en unité de soins intensifs où il est intubé et mis en ventilation mécanique.

L'examen clinique est normal en dehors d'une hypotonie. À ce stade, le diagnostic de syndrome d'Ondine est rarement évoqué, des pathologies plus courantes en période néonatale sont suspectées mais éliminées par des examens complémentaires : détresse respiratoire, infection néonatale, souffrance fœtale aiguë, etc. En fait, c'est la persistance de la dépendance à la ventilation mécanique, sans cause pulmonaire, cardiaque ou musculaire évidente qui fait évoquer un trouble central de la commande respiratoire.

L'examen clé du diagnostic est la polysomnographie couplée à l'étude de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (tableau 1).⁷ L'examen comporte une analyse complète des paramètres cardiorespiratoires en fonction des stades de vigilance (éveil, sommeil agité, sommeil calme). Le diagnostic de syndrome d'Ondine repose sur l'identification d'anomalies fonctionnelles caractéristiques : 1. survenue d'une hypoventilation alvéolaire sévère (hypoxémie et hypercapnie) alors que le nouveau-né est en ventilation spontanée ; 2. celle-ci est plus sévère pen-

dant le sommeil qu'à l'éveil, et plus sévère en sommeil calme qu'en sommeil agité ; 3. elle est en rapport avec la diminution de la fréquence respiratoire et de l'amplitude des mouvements respiratoires. Cette hypoventilation alvéolaire est d'origine centrale : la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est absente ou extrêmement diminuée, non seulement pendant le sommeil, mais aussi à l'éveil.⁵⁻⁷ De plus, l'examen polysomnographique permet d'évaluer le degré de sévérité de l'hypoventilation alvéolaire et les capacités de ventilation spontanée à l'éveil, apportant ainsi des éléments importants pour la discussion des modalités de prise en charge respiratoire.

L'étude génétique (tableau 1) permet de mettre en évidence une mutation hétérozygote du gène *PHOX-2B* chez 90 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'une expansion d'alèles dans l'exon 3 du gène.^{3,4}

Dans tous les cas, le diagnostic doit être rapide et certain, tant il engage le pronostic vital et fonctionnel du nouveau-né

Cet article est également accessible sur le site orphanet

* Centre de référence du syndrome d'Ondine, hôpital Robert Debré, 75935 Paris Cedex 19. Courriel : ha.trang@rdp.aphp.fr

SYNDROME D'ONDINE

Quels critères diagnostiques?

POLYSOMNOGRAPHIQUE (retrouvée chez tous les patients)	
■	Hypoventilation alvéolaire plus sévère pendant le sommeil qu'à l'éveil, plus sévère en sommeil calme (ou lent) qu'en sommeil agité (ou paradoxal)
■	Réponse ventilatoire à l'hypercapnie absente ou extrêmement réduite
GÉNÉTIQUE	
■	Mutation hétérozygote du gène <i>PHOX-2B</i> (retrouvée chez 90 % des patients)

Tableau 1

immédiatement et à vie, ainsi que le devenir de la famille.

Très rarement, le syndrome d'Ondine peut se révéler tardivement dans la petite enfance, ou emprunter des tableaux cliniques plus trompeurs.⁸ Enfin, il a été récemment rapporté un cas où le diagnostic a été fait chez un jeune adulte.⁹

RECHERCHE DES ATTEINTES ASSOCIÉES

L'hypoventilation alvéolaire sévère d'origine centrale est le symptôme majeur du syndrome d'Ondine. Cependant, le dysfonctionnement du système nerveux autonome est diffus et peut toucher les fonctions digestive, cardiovasculaire et oculaire. La recherche des atteintes associées est systématique chez un enfant « Ondine », car elles sont souvent asymptomatiques et demandent une prise en charge spécifique.

La maladie de Hirschsprung (ou aganglionose colique) est due à l'absence congénitale de ganglions parasympathiques au niveau des plexus sous-muqueux et myentérique d'un segment de longueur variable du côlon. Elle se révèle à la naissance par un tableau d'occlusion digestive. L'association à une maladie de Hirschsprung est retrouvée dans 16 % des cas de syndrome d'Ondine, dont la morbidité est alors considérablement aggravée.² Quand les deux pathologies sont asso-

ciées, la maladie de Hirschsprung prend une forme longue (atteinte colique au-delà du sigmoïde, voire de tout le côlon, et même d'une partie du grêle) dans 80 % des cas; le sex-ratio est de 1/1. Rappelons au contraire que, lorsque la maladie de Hirschsprung est isolée, les formes courtes (atteinte du rectum et [ou] du sigmoïde) représentent 80 % des cas et que le sex-ratio est de 4 garçons pour 1 fille.²

Le reflux gastro-œsophagien, secondaire à une dysmotilité œsophagienne, est fréquent et souvent difficile à traiter.¹⁰ Sa recherche est systématique, car il est souvent peu symptomatique. Les difficultés de déglutition, parfois présentes en période néonatale, régressent habituellement dans les premiers mois de vie.

Le dysfonctionnement du contrôle autonome de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle entraîne une diminution de leur variabilité au cours du nyctémère.^{11,12} Des pauses sinusales, des bradycardies profondes peuvent être fréquentes. L'atteinte oculaire, rarement évidente à la naissance, est retrouvée dans plus de 90 % des cas, essentiellement à type de strabisme intermittent et de difficultés de dilatation des pupilles. Des épisodes d'hypoglycémie, des troubles de la sudation, une variation de la température corporelle ont été rapportés. Des crises convulsives peuvent survenir, surtout dans les premiers mois de vie, en rapport avec des épisodes répétés d'hypoxémie méconnue.¹³

Plus exceptionnellement, **une tumeur des crêtes neurales** (neuroblastome, ganglioneurome, ganglioneuroblastome) est retrouvée dans 3 % des cas, de localisation thoracique ou abdomino-pelvienne.² Enfin, il a été rapporté 2 cas ayant un déficit en hormone de croissance associé.²

ÉVOLUTION

Le pronostic du syndrome d'Ondine est sévère. Dans une série portant sur 70 patients français (29 garçons, 41 filles), nous avons fait état d'une mor-

talité globale de 38 % (intervalle de confiance à 95 %: 27-49 %). La grande majorité des décès survenaient avant l'âge de 2 ans. L'âge médian du décès était de 3 mois (0,4 mois-21 ans). Le taux de mortalité à l'âge de 2 ans était plus élevé chez les garçons que chez les filles, mais non affecté par la présence d'une maladie de Hirschsprung.²

Toutefois, cette série portait sur une période de 20 ans. Dans les années 1980, la maladie était souvent diagnostiquée et prise en charge avec retard. Il est raisonnable d'espérer une amélioration de la survie et de la qualité de vie aujourd'hui car le diagnostic est heureusement plus précoce. En effet, le délai du diagnostic est maintenant souvent inférieur à 15 jours après les premiers signes respiratoires, l'espérance de vie des patients s'allonge, et un nombre croissant de patients « Ondine » deviennent des adultes.²

Le déficit du contrôle respiratoire central persiste toute la vie. Cependant, l'autonomie respiratoire diurne est habituellement acquise après l'âge de 4-5 mois chez le petit nourrisson « Ondine ». Au-delà de l'âge de 1 an, la plupart des patients n'ont pas d'hypoventilation sévère à l'éveil et sont capables d'avoir des activités diurnes normales ou quasi normales. Cependant, dans environ 10 à 15 % des cas, l'hypoventilation alvéolaire peut être importante, même à l'éveil, et impose une assistance ventilatoire 24 heures sur 24.

Les atteintes d'organes associées doivent être recherchées de façon régulière et systématique chez l'enfant au cours de sa croissance. Elles sont parfois de révélation tardive, souvent pauci- ou asymptomatiques, entraînant des complications à bas bruit. La plupart des enfants Ondine ont une scolarité considérée comme normale pour leur âge, même si des retards du développement psychomoteur ont été rapportés.¹³ Il est important de signaler que la perception de la sensation de dyspnée peut être diminuée chez ces patients. Cette absence de « signal

SYNDROME D'ONDINE

d'alarme » qu'est la dyspnée revêt une importance primordiale dans leur vie quotidienne.⁵

PHYSIOPATHOLOGIE

Pendant de longues années, une origine génétique au syndrome d'Ondine a été suspectée en raison des cas familiaux (jumeaux monozygotes, sœur, frère et demi-sœur), de cas de transmission verticale mère-enfant, et d'association à d'autres maladies comme la maladie de Hirschsprung ou le neuroblastome.

C'est très récemment, en 2003, que le gène *PHOX-2B* a été identifié comme le gène majeur de la maladie.³ Il est localisé dans le chromosome 4p12. Il code un facteur de transcription de 314 acides aminés, qui comporte 2 séries de 9 et de 20 polyalanines. Les études expérimentales avaient montré que ce facteur de transcription est essentiel au développement du système nerveux autonome central et périphérique dans les phases précoces de la gestation.¹⁴ Les souris homozygotes pour *PHOX-2B* meurent pendant la gestation par absence de développement de neurones noradrénergiques. Les souris hétérozygotes pour *PHOX-2B* se développent normalement après la naissance, mais elles ont d'importantes apnées du sommeil par anomalie du contrôle respiratoire.¹⁵

Ainsi, les manifestations cliniques du syndrome d'Ondine pourraient être en rapport avec une atteinte diffuse du système nerveux autonome et une atteinte prédominante et majeure du contrôle autonome de la respiration.

Environ 90 % des patients atteints du syndrome d'Ondine sont porteurs d'une mutation hétérozygote du gène *PHOX-2B*.^{3,4} Il s'agit le plus souvent d'une expansion d'alanines au niveau de l'exon 3 du gène. La mutation est de novo à la première génération pour la plupart des patients. La transmission est autosomale dominante. La présence de mosaïques somatiques n'est identifiée que chez 4,5 % des parents

des patients porteurs de la mutation. Ainsi : 1. un patient Ondine porteur de la mutation a 50 % de chances de la transmettre à son enfant et doit bénéficier du diagnostic prénatal au cours de la grossesse ; 2. si les parents d'un enfant Ondine ne sont pas porteurs de la mutation de *PHOX-2B*, leur risque d'avoir un deuxième enfant Ondine n'est pas supérieur à celui de la population générale, c'est-à-dire minime.

PRISE EN CHARGE

L'atteinte multisystème du syndrome d'Ondine requiert un suivi global et multidisciplinaire, centré sur une prise en charge respiratoire immédiate dès la naissance. L'évaluation régulière des fonctions respiratoire, cardiovasculaire, digestive, oculaire, neurologique et cognitive permet d'identifier au plus tôt les atteintes associées et de les traiter.^{2,13} Une coordination rigoureuse doit être menée entre les familles, les praticiens de ville, les équipes hospitalières du lieu de résidence et le centre de référence national.²

Dans les premiers mois de vie (tableau 2), l'état des enfants « Ondine » nécessite une ventilation mécanique jour et nuit. Il s'agit le plus souvent d'une ventilation mécanique en pression positive administrée via une canule de trachéotomie. Les médicaments stimulants respiratoires sont inefficaces. Au-delà des premiers mois de vie, la ventilation mécanique peut être limitée aux périodes de sommeil (pendant la sieste et la nuit) dans la plupart des cas. Le retour au domicile est organisé dès que l'état de l'en-

fant est stabilisé. Les familles sont formées au préalable aux gestes d'urgence pour prendre en charge la ventilation mécanique nocturne de leur enfant au domicile.

Le passage de la ventilation par trachéotomie vers une ventilation non invasive par masque nasal (tableau 2) peut s'envisager à partir de l'âge de 7-8 ans, sur demande de l'enfant. Les conditions requises sont l'absence d'hypoventilation alvéolaire diurne, l'absence d'obstruction des voies aériennes supérieures et la bonne tolérance du masque nasal. Il est à noter que, dans de rares cas, cette technique a été récemment utilisée en période néonatale, avec le risque important de malformations cranio-faciales secondaires. Pour mieux en définir les indications chez le très jeune nourrisson, des études prospectives sont nécessaires.

La stimulation phrénique (tableau 2) est une technique d'assistance respiratoire qui permet de rétablir la contraction diaphragmatique par la stimulation des nerfs phréniques au moyen d'électrodes implantées et connectées à des récepteurs sous-cutanés commandés par un boîtier externe. Chez les patients ventilo-dépendants 24 heures sur 24, la stimulation phrénique diurne est un complément à la ventilation nocturne par trachéotomie, permettant ainsi de libérer l'enfant de l'appareil de ventilation dans la journée.

Dans la cohorte française, tous les patients, sauf un, étaient sous ventilation mécanique nocturne, soit par canule de trachéotomie, soit par masque nasal ou facial dans 20 % des cas. Deux enfants n'ont jamais été trachéotomisés. Deux autres ont bénéficié de la stimulation phrénique.²

Les surinfections broncho-pulmonaires sont fréquentes et particulièrement graves chez les enfants « Ondine », car souvent peu symptomatiques, retardant à la fois le diagnostic et le traitement. Les signes de détresse respiratoire (dyspnée, efforts respiratoires) sont absents. La symptomatologie peut se limiter à une

Prise en charge ventilatoire

À LA PÉRIODE NÉONATALE
■ Ventilation mécanique sur canule de trachéotomie
DANS L'ENFANCE
■ Ventilation nocturne sur masque nasal
■ Stimulation phrénique

Tableau 2

SYNDROME D'ONDINE

désaturation persistante ou à un encombrement broncho-pulmonaire un peu plus important qu'habituellement. Le diagnostic et le traitement s'imposent d'urgence.

La qualité de la prise en charge respiratoire est d'une importance vitale et le meilleur garant de l'avenir des patients. Des contrôles polysomnographiques réguliers sont indispensables pour adapter les constantes de l'appareil de ventilation au cours de la croissance de l'enfant.²

Par ailleurs, les atteintes d'organes associées exigent une prise en charge spécifique. Le diagnostic d'une mala-

die de Hirschsprung impose une intervention chirurgicale de décharge en urgence suivie d'une remise en continuité ultérieure. L'atteinte colique requiert des soins spécifiques et prolongés. Parfois, une gastrostomie peut être temporairement nécessaire, en cas de difficultés de déglutition ou d'alimentation entérale. Il a été rapporté plusieurs cas de pose de stimulateur cardiaque.¹³ L'atteinte oculaire impose souvent le port de lunettes ou de lentilles, ainsi que des séances de rééducation. Les retards aux acquisitions peuvent bénéficier d'une aide psychomotrice adaptée et régulière.

CONCLUSION

Le syndrome d'Ondine est une maladie rare due à une atteinte centrale sévère du contrôle nerveux autonome de la respiration. Un diagnostic précoce dès les premiers jours de vie et une prise en charge précoce et adéquate sont les bases d'une perspective de vie normale ou quasi normale des patients. ■

Centre de référence du syndrome d'Ondine
www.ondinefrance.org

SUMMARY Central congenital hypoventilation syndrome

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) is a rare disease due to a severely impaired central autonomic control of breathing and dysfunction of the autonomous nervous system. The incidence is estimated to be at 1 of 200 000 livebirths. A heterozygous mutation of *PHOX-2B* gene is found in 90% of the patients. Association with a Hirschsprung's disease is observed in 16% of the cases. Despite a high mortality rate and a lifelong dependence to mechanical ventilation, the long-term outcome of CCHS should be ultimately improved by multidisciplinary and coordinated follow-up of the patients.

Rev Prat 2005 ; 55 : 125-8

RÉSUMÉ Syndrome d'Ondine (ou hypoventilation alvéolaire centrale congénitale)

Le syndrome d'Ondine (encore appelé hypoventilation alvéolaire centrale congénitale) est une maladie caractérisée par l'absence congénitale du contrôle central de la respiration et une atteinte diffuse du système nerveux autonome. C'est une maladie rare dont l'incidence est estimée à environ 1 pour 200 000 naissances. C'est une maladie génétique à transmission autosomale dominante. Une mutation hétérozygote du gène *PHOX-2B* est retrouvée chez 90 % des patients. Une maladie de Hirschsprung est associée dans 16 % des cas. Le pronostic est grave, marqué par un taux de mortalité élevé et une dépendance à la ventilation mécanique nocturne à vie. Cependant, grâce à une prise en charge multidisciplinaire et coordonnée, les patients peuvent mener une vie normale ou quasi normale.

RÉFÉRENCES

- Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, *et al.* Failure of autonomic control of ventilation (Ondine's curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine*. 1970;49:487-504.
- Trang H, Dehan M, Beaufrils F, *et al.* The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, genotype. *Chest*. 2005;127:72-9.
- Amiel J, Salomon R, Attié T, *et al.* Mutations of the RET-GDNF signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet*. 1998;62:715-7.
- Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, *et al.* PHOX-2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;76:421-6.
- Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:273-82.
- Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, *et al.* American Thoracic Society Statement on the diagnosis and management of idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:368-73.
- Gaultier C, Trang H, Praud JP, *et al.* Cardiorespiratory control during sleep in the congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:140-2.
- Trang H, Laudier B, Trochet D, *et al.* PHOX2B gene mutation in a patient with late-onset hypoventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:349-51.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L. Adult identified with congenital central hypoventilation syndrome-mutation in PHOX2b gene and late-onset CHS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: 88.
- Faure C, Viarme F, Cargill G, *et al.* Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122:1258-63.
- Trang H, Bouregghda S, Denjoy I, Alia M, Kabaker M. 24-hour BP in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Chest*. 2003;124:1393-9.
- Woo MS, Woo MA, Gozal D, *et al.* Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res*. 1992; 31: 291-6.
- Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, *et al.* Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:217-29.
- Pattyn A, Morin X, Cremer H, *et al.* The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature*. 1999;399:366-70.
- Dauger S, Pattyn A, Lofaso F, *et al.* Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development*. 2003;130:6635-42.
- Goldberg DS, Ludwig IH. Ocular signs in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:150-1.

L'auteur n'a pas déclaré de conflit d'intérêts.